

정신병 위험상태 : 관련된 문제와 향후 전망

연세대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 의학행동과학연구소²

노 대 영¹ · 김 찬 형^{1,2}

At Risk State for Psychosis : Related Issues and Future Directions

Daeyoung Roh, MD,¹ Chan-Hyung Kim, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, ²Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

In medicine, general clinical practice moves in the direction of early detection and intervention for the prevention of progressive disease. In psychiatry, research in subjects with the risk syndrome for psychosis, has been conducted for the prevention of schizophrenia, known as a devastating chronic disease. The inclusion of 'attenuated psychosis syndrome', based on the results of early intervention studies, is one of the major issues in the upcoming DSM-V. Further investigations are needed to find biological markers and endophenotypes to supplement the diagnostic criteria. In the future, adoption of clinical staging is promising to overcome the shortcoming of current diagnosis of schizophrenia. In clinical practice, more concerns are needed about attenuated psychotic symptoms which might be risk signals for the transition to psychosis.

Key Words Early intervention · Schizophrenia · Risk syndrome for psychosis · Attenuated psychosis syndrome.

Received: August 11, 2011 / Revised: September 16, 2011 / Accepted: September 30, 2011

Address for correspondence: Chan-Hyung Kim, MD

Department of Psychiatry, Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, 119 Gyeongchung-daero 1926 beon-gil, Gwangju 464-100, Korea

Tel: +82-31-760-9530, Fax: +82-31-764-8662, E-mail: spr88@yuhs.ac

서 론

각종 치료법의 비약적인 발전에도 불구하고, 정신분열병(schizophrenia)은 의학에 있어서 가장 심대한 장애를 끼치는 질병 중 하나이다.¹⁾ 정신분열병은 특히 20대 전후의 젊은이들에게 자주 발병하며 상당 수에서 재발과 호전을 반복하며 점차 사회적, 직업적 기능의 손상이 심해지는 만성 정신질환으로 알려져 있다.¹⁾

현대의료의 흐름은 이미 3차에서 1, 2차 예방으로 움직이고 있다. 질환의 발병 위험이 높은 경우 조기 개입(early intervention)으로 발병을 예방하려는 움직임은 심혈관 및 내분비 질환과 같은 다른 만성 질환에서 성공적으로 이루어진 바 있다. 특히, 임상 병기(clinical staging)를 이용, 병의 시간적인 진행 경과를 구분하여 진행 초기에 보다 효과적이고 덜 침습적인 치료를 도모해 왔다.²⁾ 이러한 움직임은 정신과 영역도 예외가 아니다. 발병 위험이 높은 위험상태(at risk state)를 확인하

여 초기에 개입함으로써 치료 경과를 개선시키고 발병을 예방하려는 노력은 정신분열병을 비롯한 정신병(psychosis) 영역에서 가장 활발하게 이루어지고 있다.³⁾ 이는 정신분열병의 주요 발병 연령이 청소년기와 초기 성인기이고, 발병 초기인 즉 전구기(prodromal phase)에 대한 개념이 다른 정신질환에 비해 잘 구성되어 있기 때문일 것이다. 그러나 정신질환의 경우 병인과 병태생리가 밝혀져 있지 않기 때문에 여전히 증후군적(syndromal) 진단으로 한정되어 있다.⁴⁾ 정신질환 진단 기준의 신뢰도를 높이려고 많은 노력이 있었지만 예측 타당도를 높이는 일은 여전히 난제이다.⁵⁾ 마찬가지로 정신병 위험상태의 환자를 어떻게 정의하며 진단할 것인지는 쉽지 않은 과제로써 학계에 많은 논의가 있어 왔다.

미국정신의학회(American Psychiatric Association, 이하 APA)에서 제시한 정신장애의 진단 및 통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 이하 DSM) 5판의 시안에서 가장 주목되는 것은 예방적 접근의 도입이다. 특

히 정도의 신경인지장애(mild neurocognitive disorder)와 더불어 경한 정신병 증후군(attenuated psychosis syndrome, 이하 APS)을 새로운 진단으로 고려해 볼 것을 제안했다.⁶⁾ 이 진단에는 그 동안의 정신병 위험상태의 진단을 위한 연구 성과들이 반영되어 있다. 그러나 아직 APS의 진단의 도입이 적절한 것인지에 대한 논쟁이 뜨겁다.⁶⁾

다른 의학 분야에서처럼 정신질환 영역에서도 조기 개입 및 예방과 관련하여 증상은 있으나 진단 기준에 못 미치는 역치 하(subthreshold) 상태에 대한 관심이 높다.⁷⁾ 임상 현장에서도 정신분열병의 DSM-IV의 진단 기준에는 못 미치지만 정신병 증상이 의심되어 추후 정신분열병으로 이행되지 않을지 주의할 요하는 경우가 적지 않다. 이에 최근에 제기된 경한 정신병 증후군을 중심으로 정신병 위험상태의 특징 및 진단, 관련된 연구 성과, 그리고 앞으로의 전망에 대해 살펴보고자 한다.

전구기(Prodrome)에서 경한 정신병 증후군 (Attenuated Psychosis Syndrome)까지

정신병의 전구증상은 이미 오래 전부터 인식되어 왔으나⁸⁾ 특별히 주목을 받지는 못했다. 그러나 정신분열병이 발달 이상과 연관되어 있으며 발병한 환자의 소아 및 청소년기에 발달 지연이나 집중력저하, 충동성, 사회적 위축 등이 나타난다는 보고⁹⁾가 이어지면서 전구기에 대한 관심이 높아졌다. DSM-III에서부터 정신분열병의 진단 기준에 전구기가 포함되기 시작하였고, 초발 정신분열병 환자의 상당 수가 발병 전 초기에 경미한 정신병 증상이 있었음이 여러 후향적 연구에서 속속 밝혀졌다.¹⁰⁾ 초발 정신분열병 환자의 75%에서 3~4년에 이르는 기능저하 및 경한 정신병 증상이 특징적으로 나타난다는 보고도 있었다.¹¹⁾ 이에 따라 정신분열병으로 진행할 위험이 높은 대상자를 미리 발견하여 예방할 수 있다는 조기 개입의 개념이 대두되기 시작하였다.

그러나 전구기라는 개념은 정신분열병 발생의 가능성이 높은 사람을 찾기 위해 사용하기에는 특이성(specificity)이 부족한 한계가 있었다. 우선 정신병의 경한 증상은 일반 인구 집단에서도 흔히 나타나지만¹²⁾ 이들 중 대부분은 정신분열병으로 발전되지 않는다.¹³⁾ 마찬가지로 전구기에서 나타나는 경미한 인지, 운동, 사회적 기능의 저하가 있는 아이들도 대부분 정신분열병에 걸리지 않는다.¹⁴⁾ 즉 후향적 연구에서 비롯된 전구기라는 개념을 질병의 예방의 관점에서 어떻게 전향적으로 적용할 것인가가 문제였다.

1994년 호주의 Yung 등¹⁵⁾에 의해 선구적으로 시작된 정신병의 조기 발견 프로그램은 이후 미국과 유럽으로 빠르게 전파되었다. 전향적인 조사를 통해 상태-특성 기준에 의한 새로운

개념 즉, 정신병 고위험군(Ultra-High Risk for psychosis, 이하 UHR)이 제시되었다. 이들은 '고위험(Ultra-High Risk)' 상태를 처음으로 눈에 띄는 행동의 변화가 나타나서 뚜렷한 정신병 증상이 생길 때까지로 정의하였다.¹⁶⁾ 이 시기의 상태를 객관적으로 측정, 연구하기 위해 표준화된 도구 개발도 함께 이루어졌다. 경한 양성증상을 중심으로 'At Risk Mental State' (이하 ARMS)에서 출발하여 이후 음성증상 및 와해된 증상 등을 포함한 반구조화 면담도구인 Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States(이하 CAARMS)¹⁷⁾가 개발되었다. 북미 지역에서는 Scale of Prodromal Symptoms(이하 SOPS) 등의 평가도구를 포함한 Structured Interview for Prodromal Syndromes(이하 SIPS)¹⁸⁾가 사용되었다. Yung 등¹⁵⁾에 따르면, 정신병 고위험군은 다시 유전적 위험 및 기능저하 증후군(Genetic Risk and De3terioration syndrome), 양성증상으로 정의되는 단기 간헐성 정신병 증후군(Brief Intermittent Psychotic Symptom syndrome) 및 경한 양성증상 증후군(Attenuated Positive Symptom syndrome)으로 구분된다. 유전적 위험 및 기능저하 증후군은 유전적 위험이 있으면서 동시에 지난 1년간 기능저하가 GAF척도 점수상 30% 이상 떨어진 경우이다. 경한 양성증상 증후군은 지난 한달 동안 평균 적어도 일주일에 한번의 빈도로 이상한 사고 내용/망상적 사고, 의심/피해 사고, 과대성, 지각 이상/환각, 와해된 의사소통을 보이는 경우이며, 단기 간헐성 정신병 증후군은 환각, 망상 사고형태의 장애로 정신병적 증상이 아주 짧은 기간 동안 존재하는 경우를 뜻한다.

한편, 독일에서는 1960년대부터 자각하는 인지와 감각의 결함 또는 기본 증상(basic symptom)을 기초로 하여 초기 정신병에 대한 연구를 시작하여 Bonn Scale for Assessment of Basic Symptoms(이하 BSABS)가 개발되었다.¹⁹⁾ 2007년에는 구조화된 도구로서 빈도에 따른 증상의 정도를 측정하도록 되어 있는 Schizophrenia Proneness Instrument Adult Version(이하 SPI-A)²⁰⁾이 만들어져 최근 유럽을 중심으로 널리 사용되고 있다. 이 도구에 따르면, 기본 증상을 기준으로 하는 인지-지각에 대한 자기 경험의 손상이 있는 경우로 사고 방해, 사고 보속, 사고 차단, 사고 압박, 수용적 언어 손상, 생각과 지각, 환상과 기억 사이의 변별 능력 저하, 불안정한 관계 사고, 비현실감, 시각적 지각 이상, 청각적 지각 이상 등이 지난 3개월간 일주일에 수 회 이상을 보이는 경우이다. 이 진단 기준은 특히 정신병 위험상태의 초기의 변화를 감지하는 데 있어 보다 유용한 것으로 알려져 있다.

2010년 8월에 수정된 DSM-V 시안에서는 기존의 정신병 위험상태의 진단에 관한 연구 성과를 토대로 APS의 진단 기준⁶⁾이 제시되었다(Table 1). 진단 기준 A의 '망상, 환청, 와해된

언어'는 정신분열병 진단 기준 A의 급성기 증상과 동일하다. 다만 APS 진단 기준에는 DSM-IV의 전구기에 대한 기술에서 사용된 용어인 '경한 형태(attenuated form)'이어야 한다는 점과 현실 검증력은 유지되어야 한다는 단서 조항이 붙어 있다. APS의 진단 기준 B와 C는 최근에 있었고('지난 한달간'), '적어도 일주일에 한번 이상'의 빈도로 있었으며, '증상이 최근 1년 내에 시작 또는 악화되는' 진행 과정인 양상임을 규정하였다. 또한 '장애를 유발하거나 불편하거나 혹은 가족이 도움을 청하도록 요구한 경우'를 진단 기준 D에 추가하였다. 이 항목은 정신병 위험상태로 진단받은 대상자들의 위양성률이 높아지거나, 정신병으로의 전환율이 점차 낮아졌던 최근 보고에서 진단 기준의 문제점을 분석, 보정하기 위해 구성되었다.

DSM-V 도입에 관련된 논쟁

DSM-V에서는 현재 APS가 위험 증후군(risk syndrome) 진단 범주 안에 들어가 있으나 여전히 진단과 관련된 몇 가지 쟁점에 대한 논의가 계속 되고 있다. 첫 번째로 높은 위양성률(false positive rate)에 대한 문제가 있다. 이는 이미 기존의 정신병 위험상태 진단 도구를 사용한 연구들에서 공통적으로 나타난 문제점이기도 하였다. 진단 기준 자체가 청소년기에서 흔히 나타날 수 있는 증상이며 전문가가 아닌 일반 의료인이 진단할 경우 위양성률은 더욱 높을 수 있고, 불필요하게 해로운 치료에 노출될 것이라는 부정적인 견해가 있다.²¹⁾ 그러나 도입을 지지하는 쪽에서는 어느 정도 위양성률의 가능성은 있으나

고위험군의 빠른 치료 개입으로 얻게 될 이득이 훨씬 크다고 주장한다.²²⁾ 또한 진단 기준 D의 추가로 위양성률은 충분히 감소할 수 있으며, 장기 추적 조사할 경우에도 실제로 위양성률은 그리 높지 않을 것이라는 의견²²⁾을 내고 있다.

두 번째 쟁점으로는 낙인(stigma)에 대한 우려이다. 진단 도입을 반대하는 쪽에서는 잘 낫지 않고 기능저하가 생기는 정신병에 걸릴 위험이 높다고 명명하는 것은 개인 스스로 또는 주변으로부터 잘못된 낙인을 부여할 수 있다라고 걱정한다. 전 구기의 환자의 가족들에게도 연관된 낙인(associative stigma)이 생긴다는 보고²³⁾와, DSM-IV에서 직장에서의 여성에 대한 낙인의 위험을 고려하여 월경 전 불쾌장애(premenstrual dysphoric disorder) 진단이 본문 수록에서 배제되었던 예를 언급하기도 한다.¹⁴⁾ 그러나 지지하는 쪽에서는 충분한 설명과 정신 사회적 치료로도 환자와 가족들의 낙인이 줄어든 연구²¹⁾ 등을 토대로 실제 낙인은 심하지 않고 충분히 다룰 수 있는 수준이라고 주장한다.

이 외에도 DSM-V 개정을 맡은 위원 중 제약회사와 연계된 위원의 비율이 DSM-IV 개정시보다 20%나 증가한 68%에 달한다는 등 개정 과정에 제약업체의 영향이 작용할 수 있다는 점을 들어 반대하는 의견²⁴⁾도 있다. 그러나 정신병 위험상태에 있는 환자는 DSM-IV로는 진단되지 않는 사각지대에 있으며, 진단 기준이 도입되어야 이들이 적절한 치료 기회를 얻을 수 있고, 진단 체계로 인해 제약을 받는 고위험군 연구 역시 활발해질 수 있다는 견해²²⁾도 있다.

현재 전반적으로 많은 연구자들이 APS 진단의 도입 필요성에 대해서는 동의하지만, 아직까지는 임상적으로 충분한 근거가 확보되지 않았기 때문에 DSM-V 개정시 적용하기에는 아직 이르다는 의견도 적지 않다.

조기 개입의 근거 및 효과

발병 전에 정신병 위험상태 감별이 필요한 가장 큰 이유는 조기 개입이 가능하기 때문이다. 정신분열병에서 조기 발견과 조기 개입은 초기에는 대부분 이론적이고 간접적인 근거에서 출발하였다. 그러나 이후 계속된 연구에서 그 타당성을 뒷받침하는 보다 직접적이고 실증적인 근거가 보고되고 있다. 정신분열병은 아직 사회적 직업적 기반이 확립되지 않은 어린 나이부터 기능저하가 시작되는데, 이것이 병의 예후에 큰 영향을 미친다.²⁵⁾²⁶⁾ 이는 초기에 문제를 발견하고 도움을 받아야 병의 경과에 장기적으로 긍정적인 영향을 유도할 수 있다는 근거가 될 수 있다. 또한 치료받지 않는 정신병 기간(duration of untreated psychosis, 이하 DUP)이 길수록 병리증상과 기능저하가 심하다는 점을 들 수 있다.²⁷⁾²⁸⁾ 다른 메타 분석에서는 DUP가 짧

Table 1. Proposed criteria for the attenuated psychosis syndrome

All six of the following

- a) Characteristic symptoms : at least one of the following in attenuated form with intact reality testing, but of sufficient severity and/or frequency that it is not discounted or ignored
 - (i) Delusions
 - (ii) Hallucinations
 - (iii) Disorganized speech
- b) Frequency/Currency : symptoms meeting criterion A must be present in the past month and occur at an average frequency of at least once per week in past month
- c) Progression : symptoms meeting criterion a must have begun in or significantly worsened in the past year
- d) Distress/Disability/Treatment seeking : symptoms meeting criterion A are sufficiently distressing and disabling to the patient and/or parent/guardian to lead them to seek help
- e) Symptoms meeting criterion A are not better explained by any DSM-5 diagnosis, including substance-related disorder
- f) Clinical criteria for any DSM-V psychotic disorder have never been met

As described by the official website on August 3, 2010 : <http://www.dsm5.org/ProposedRevision/Pages/proposedrevision.aspx?rid=412>

을수록 항정신병 약물에 대한 반응이 좋다고 하는 등²⁹⁾ 치료 예후와도 관련이 크다. 정신병 고위험군 중 정신병으로 발병하는 대상자에서 발병하지 않는 경우에 비해 뇌의 변화가 더 진행된다고 확인하였다.³⁰⁾³¹⁾ 초발 정신분열병 환자에서 전구기의 기간이 길수록 뇌의 부피 이상이 크다는 보고 역시 정신병 초기의 점진적인 뇌의 변화는 이미 전구기 단계에 시작되었음을 시사한다.³²⁾³³⁾

정신병 위험상태에 있는 대상자들을 추적 조사했을 때, 초창기 연구결과에서는 상당히 높은 비율에서 정신병으로의 이행이 나타났다. 정신병 고위험군의 기준에 따르면 2년 이내에 35% 가량이 정신병으로 이행되었고,³⁴⁾ 기본 증상의 기준에 따른 연구에서는 12개월 이내에 약 19.2%가, 다음 1년 동안에는 17%가 더 정신병으로 이행되는 것으로 나타났다.³⁵⁾ 특히 여러 연구에서 정신병으로 이행되는 대부분의 시기가 첫 1년 이내(특히 6~12개월)²⁵⁾라는 점은 특징적이다. 그러나 최근의 연구에 따른 보고에서는 정신병 이행 비율이 2년간 16%이거나,³⁶⁾ 유럽의 다기관 연구에서는 18개월 후에 19%로 나타나는 등³⁷⁾ 과거 연구결과에 비해 감소하였다. 이는 DSM-V에 APS의 도입을 유보해야 된다는 근거가 되기도 한다. 이러한 변화에 대해서 대상자가 보다 조기에 발견되거나 조기 개입 프로그램이 발전함으로 생기는 ‘도입부(lead-in)’ 효과³⁸⁾라는 설명도 의미가 있다.

정신병 고위험군을 대상으로 다양한 치료방식을 사용한 조기 개입의 긍정적인 결과는 꾸준히 보고되고 있다. 지지적인 상담이나 개별 요구에 따른 정신사회적 치료는 몇몇 무작위 비교 연구에서 인지행동치료나 약물치료와 같은 적극적인 치료에 비해 일반적으로 효과가 떨어지는 것으로 나타났다.³⁹⁾ 그러나 지속적인 지지치료는 정신병의 이행 감소와 관련이 있으며,⁴⁰⁾ 정신병 고위험군의 관리에 있어서 여전히 중요한 것으로 생각된다.

인지행동치료는 초기 전구기 상태에 대한 독일의 Cologne Early Recognition and Intervention Center for mental crises(FETZ)의 개입⁴¹⁾과 대한 영국의 Morrison⁴²⁾에 의해 개발된 정신병 고위험군에 대한 개입이 대표적이다. 이들 개입에 대한 무작위 대조군 연구결과 대체로 정신병 위험상태의 증상, 기능에 대한 개선 효과가 있고, 정신병 상태로의 이환의 예방에도 도움이 되는 것으로 밝혀졌다. 국내 연구에서도 Morrison을 기반으로 하여 구성된 Green program for Recognition And Prevention of Early psychosis(이하 GRAPE) 인지치료⁴³⁾ 결과 탈락율이 높지 않고, 양성증상, 음성증상 및 우울증상이 호전되었다.⁴⁴⁾ 인지행동치료는 낙인에 대한 위험이 적고 수용적이며 부작용이 없으며, 정신병 위험상태 진단의 위양성 대상자에게도 치료적인 효과를 보이는 등의 장점이 있다. 따라서

인지행동치료는 앞으로 주요한 치료 방법으로 사용될 가능성이 높다.

약물치료에서는 연구의 초기에는 항정신병 약물의 효과에 대한 연구들이 주를 이루었다. 대조군과 비교하여 정신병으로의 이행을 유의한 수준으로 낮춘다고 보고된 것으로는 amisulpiride, risperidone과 인지행동치료의 병합치료가 있었다.³⁹⁾ olanzapine은 통계적으로는 충분하지 않으나 정신병으로의 이행을 낮추는 경향성을 보였다.⁴⁵⁾ 최근에는 가능한 한 덜 침습적인 비항정신병 약물 중에서 특히 청소년기와 초기 성인기에 취약한 뇌세포의 세포사멸(apoptosis)이 억제되는 데 도움이 되는 약물이 주목을 받고 있다. 제한적이지만 이러한 신경보호 효과가 기대되는 약물로 항우울제와 오메가-3 지방산(omega-3 fatty acids) 등⁴⁶⁾이 알려져 있다.

추적 연구결과 정신병 고위험군 중 적지 않은 비율에서 정신병으로 이행되는 것으로 보인다. 실제로 인지행동치료나 약물 치료 또는 병합치료를 통해 개입하였을 때 정신병 이행의 예방 효과 역시 대체로 입증되고 있다. 따라서 정신병 위험상태에 대한 이해와 정확한 진단은 정신분열병 극복을 위해 꼭 필요한 과제이다.

정신병 진단의 한계 : 임상 병기(Clinical Staging) 도입의 가능성

정신분열병의 진단은 심각한 도전에 직면해 있다. 일부 연구자들은 기존의 정신분열병 개념을 폐기할 때가 되었다고 강하게 주장하기도 한다.⁴⁷⁾ 지난 세기 동안 끊임없는 노력에도 불구하고 ‘정신분열병’이라는 질환의 병인과 병태생리는 여전히 모호하며, 치료 역시 충분한 효과를 보이지 않았던 점을 상기하면, 현재의 진단개념으로는 한계가 있음이 분명하다. 현재 ICD-10이나 DSM-IV의 단면적인(cross-sectional) 진단방식은 다음과 같은 심각한 문제점이 있다. 먼저 정신분열병의 이질성(heterogeneity)을 설명하기 힘들고,⁴⁸⁾ 다른 정신질환과의 경계가 불분명하며,⁴⁹⁾ 취약성 표지자(vulnerability markers)와 질환의 후유증(sequelae of disease)을 구별하기 어렵다.⁴⁾

그러나 아직까지 정신분열병의 진단은 다른 정신질환에 비해 인구집단이나 측정도구와 상관없이 가장 타당도가 높고⁵⁰⁾ 안정적이며,⁵¹⁾ 신뢰도가 높은⁵²⁾ 진단 중 하나이다. 따라서 전면적인 개념 수정은 아직 이른 감이 있으며, 진단 체계를 보완하는 쪽이 보다 많은 지지를 받고 있다.

앞서 언급한 바와 같이 발병 이전의 상태에 대한 계속된 연구로 정신분열병의 경과와 진행 과정에 대한 이해가 높아지면서 임상 병기(clinical staging)의 도입이 진단의 유력한 보완책으로 관심을 모으고 있다. 임상 병기란, 특정 시점에 대한 병의

진행 정도를 정의하여 환자가 병의 경과의 연속선(continuum) 상에서 현재 어디에 위치해 있는가를 알 수 있도록 하는 개선된 형태의 진단 방법이다. 임상 병기는 악성 종양(malignancy)의 진단에서 출발하였지만 진행성 경과를 보이는 질환에서 모두 유용하다. 또한 임상 병기의 적용을 위해서는 초기 단계에 개입하여 보다 무해한 방법으로 보다 효과적으로 질환의 경과를 개선시킬 수 있음을 전제로 한다.⁴⁾ 이렇게 볼 때, 정신분열병은 임상 병기를 적용하는데 무리가 없다. 임상 병기를 도입한다면 개인별로 단계에 따른 구별된 치료 전략을 세울 수 있기에 더욱 기대를 모으고 있다. 이미 독일에서는 정신병 위험상태를 초기 전구기 상태(early initial prodromal state)와 후기 전구기 상태(late initial prodromal state)로 나누어 구별되는 치료 전략⁵³⁾을 제시한 바 있다. 최근에는 McGorry 등⁴⁾이 제시한 기준에 따라 다음과 같은 임상 병기 모델⁴⁹⁾이 제시되었다. 크게 5단계로 구분하여 ‘병전 단계(premorbid stage)’ (stage 0), ‘초기 및 후기 전구기(early/late prodrome)’ (stage Ia/Ib), ‘회복된 정신병(psychosis with recovery)’ (stage II), ‘삽화 간 결함이 있는 정신병(psychosis with inter-episode deficits)’ (stage III), ‘기능 저하가 있거나/없는 난치성 정신병(intractable psychosis and/or functional deterioration)’ (stage IV)로 나누었다. Stage 0에서는 정신분열병의 임상적 근거가 없기 때문에 위험 인자를 줄이고 예방적 인자를 강화하면서 인구 수준(population-level)의 치료 전략을 추천하고 있다. 한편, 조기 발견 및 개입을 목표로 하는 정신병 위험상태는 stage Ib까지에 해당하며, 정신병의 “경과를 재형성(reshape the course)”할 수 있는 기간은 기능저하가 없는 stage II까지로 보고 있다. 흔히 말하는 만성 정신분열병은 Stage IV에 해당한다. 임상 병기의 도입은 특히 예방 전략 구현이 가능하며, 단계별 병태생리 파악의 기준이 되기에 임상과 연구 차원에서 모두 도움이 될 수 있다. 그러나 아직까지는 각 단계의 개념과 상호 구별을 위한 근거가 부족하다. 임상 병기에 따른 진단이 타당도를 높이고 보다 유용하게 쓰이려면, 다른 질환의 임상 병기에서 임상 소견과 더불어 병리검사와 방사선 검사결과가 필요한 것처럼 신경생리적 소견이나 뇌영상 소견에 관한 기준이 추가되어야 할 것이다.

결론

최근 저명한 학술지인 Nature의 논평⁵⁴⁾에 따르면, 정신의학에서 조기 발견과 개입 연구의 필요성을 역설하면서 다가올 미래에는 정신질환의 예방도 가능해질 수 있다고 하였다. 이제 조기 발견과 개입은 정신과의 임상적 치료와 연구에 있어 중요한 흐름으로 자리잡았다. 물질남용, 양극성 장애, 불안 및

우울장애 등 주요 정신질환에서 예방을 위해 발병 전 상태의 연구가 가속화되고 있다. 특히 정신분열병은 전구기에 대한 개념이 일찍 정립되어 정신병 위험상태에 대한 진단 및 초기 개입이 시도되어 의미 있는 성과를 거두고 있다. DSM-V 개정을 앞두고 APS의 진단이 현재 활발하게 논의되고 있다. 그러나 보다 정확한 진단 기준 및 측정 도구의 개선과 더불어 정신병 이행의 예측력이 있는 생물학적 지표나 뇌영상학적 소견에 대한 연구가 필요하다. 또한 부작용이 적으면서 효과적인 초기 개입 방법의 모색과 장기적 효과에 대한 뚜렷한 근거 역시 마련되어야 한다. 의미 있는 연구결과가 축적된다면, 정신분열병 진단 및 치료에 임상 병기 개념을 도입하여 보다 조직화된 진단 및 치료와 같은 긍정적인 결과도 기대할 수 있겠다. 정신병 고위험 상태의 관리의 주로 청소년기의 젊은이들이 대상이 되는 만큼 거부감이 적고 낙인을 줄일 수 있는 프로그램과 시스템의 도입도 고려해야 한다.

경한 정신병 증상은 정상인에게 일시적으로도 생길 수 있지만 취약한 환자의 발병 신호일 수도 있다. 따라서 정신 건강 분야에 종사하는 사람이라면 누구든 이를 예민하게 감지하여 경과를 관찰하는 것이 필요하다. 정확한 진단을 위해 임상적 판단을 미루다 보면, 난치성 질환의 경과를 바꿀 수 있는 좋은 기회를 모두 놓칠 수도 있다. 진단의 남발로 인한 불필요한 낙인을 최소화 하면서도 누구든 빠른 시기에 적절한 도움을 받을 수 있으려면, 연구 성과뿐 아니라 사회 각 분야의 이해와 협조 역시 전제되어야 할 것이다.

중심 단어: 초기 개입 · 정신분열병 · 정신병 위험상태 · 경한 정신병 증후군.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151:1409-1416.
- 2) McGorry PD. Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2007;164:859-860.
- 3) Arango C. Attenuated psychotic symptoms syndrome: how it may affect child and adolescent psychiatry. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:67-70.
- 4) McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:616-622.
- 5) McGorry PD, Mihalopoulos C, Henry L, Dakis J, Jackson HJ, Flaum M, et al. Spurious precision: procedural validity of diagnostic assessment in psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 1995;152:220-223.
- 6) Carpenter WT. Anticipating DSM-V: should psychosis risk become a diagnostic class? *Schizophr Bull* 2009;35:841-843.
- 7) Pincus HA, McQueen LE, Elinson L. Subthreshold mental disorders:

- Nosological and research recommendations. Advancing DSM: Dilemmas in Psychiatric Diagnosis Washington DC: American Psychiatric Association;2003. p.129-144.
- 8) Meares A. The diagnosis of prepsychotic schizophrenia. *Lancet* 1959; 1:55-58.
- 9) Olin SC, Mednick SA, Cannon T, Jacobsen B, Parnas J, Schulsinger F, et al. School teacher ratings predictive of psychiatric outcome 25 years later. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;172:7-13.
- 10) Häfner H, an der Heiden W. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249 Suppl 4:14-26.
- 11) Häfner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, et al. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998;24:99-113.
- 12) Verdoux H, Coughard A. Schizophrenia: who is at risk? Who is a case? *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21 Suppl 2:S17-S19.
- 13) Drake RJ, Lewis SW. Early detection of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:147-150.
- 14) Corcoran CM, First MB, Cornblatt B. The psychosis risk syndrome and its proposed inclusion in the DSM-V: a risk-benefit analysis. *Schizophr Res* 2010;120:16-22.
- 15) Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, McFarlane CA, Francey S, Harrigan S, et al. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;172:14-20.
- 16) Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry* 1996;30:587-599.
- 17) Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-971.
- 18) Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, et al. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q* 1999;70:273-287.
- 19) Gross G. The 'basic' symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1989;21-25; discussion 37-40.
- 20) Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Picker H, Steinmeyer EM, Ruhrmann S. Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clin Neuropsychiatry* 2007;4:11-22.
- 21) Yung AR, Nelson B, Thompson AD, Wood SJ. Should a "Risk Syndrome for Psychosis" be included in the DSMV? *Schizophr Res* 2010; 120:7-15.
- 22) Woods SW, Walsh BC, Saksa JR, McGlashan TH. The case for including Attenuated Psychotic Symptoms Syndrome in DSM-5 as a psychosis risk syndrome. *Schizophr Res* 2010;123:199-207.
- 23) Wong C, Davidson L, Anglin D, Link B, Gerson R, Malaspina D, et al. Stigma in families of individuals in early stages of psychotic illness: family stigma and early psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2009;3:108-115.
- 24) Cosgrove L, Bursztajn HJ, Krinsky S. Developing unbiased diagnostic and treatment guidelines in psychiatry. *N Engl J Med* 2009;360: 2035-2036.
- 25) Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:28-37.
- 26) Niendam TA, Jalbrzikowski M, Bearden CE. Exploring predictors of outcome in the psychosis prodrome: implications for early identification and intervention. *Neuropsychol Rev* 2009;19:280-293.
- 27) Norman RM, Malla AK. Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance. *Psychol Med* 2001; 31:381-400.
- 28) Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:975-983.
- 29) Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1785-1804.
- 30) Walterfang M, Yung A, Wood AG, Reutens DC, Phillips L, Wood SJ, et al. Corpus callosum shape alterations in individuals prior to the onset of psychosis. *Schizophr Res* 2008;103:1-10.
- 31) Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Soulsby B, McGorry PD, Suzuki M, et al. Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66: 366-376.
- 32) Lappin JM, Dazzan P, Morgan K, Morgan C, Chitnis X, Suckling J, et al. Duration of prodromal phase and severity of volumetric abnormalities in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2007;51: s123-s127.
- 33) Zipparo L, Whitford TJ, Redoblado Hodge MA, Lucas S, Farrow TF, Brennan J, et al. Investigating the neuropsychological and neuroanatomical changes that occur over the first 2-3 years of illness in patients with first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:531-538.
- 34) Woods SW, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen R, et al. Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bull* 2009;35:894-908.
- 35) Schultze-Lutter F, Wieneke A, Picker H, Rolff Y, Steinmeyer E, Ruhrmann S, et al. The schizophrenia prediction instrument, adult version (SPI-A). *Schizophr Res* 2004;70:76-77.
- 36) Yung AR, Nelson B, Stanford C, Simmons MB, Cosgrave EM, Killackey E, et al. Validation of "prodromal" criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophr Res* 2008;105:10-17.
- 37) Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P, et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:241-251.
- 38) Yung AR, Killackey E, Hetrick SE, Parker AG, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, et al. The prevention of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2007;19:633-646.
- 39) Correll CU, Hauser M, Auther AM, Cornblatt BA. Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51:390-431.
- 40) Haroun N, Dunn L, Haroun A, Cadenhead KS. Risk and protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophr Bull* 2006;32:166-178.
- 41) Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Intervention in the at-risk state to prevent transition to psychosis. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:177-183.
- 42) Morrison AP, French P, Walford L, Lewis SW, Kilcommons A, Green J, et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004; 185:291-297.
- 43) Lee SY, Kim KR, Kang JI, Kim BR, Choi SH, Park JY. Grape cognitive therapy for isolation, wandering, confusion, misinterpretation, and unfamiliar voice.: expert manual. Seoul: Hakjisa;2011.
- 44) Kim KR, Lee SY, Kang JI, Kim BR, Choi SH, Park JY, et al. Clinical efficacy of individual cognitive therapy in reducing psychiatric symptoms in people at ultra-high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2011;5:174-178. doi: 10.1111/j.1751-7893.2011.00267.x.
- 45) McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins DO, Addington J, Miller T, Woods SW, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006;163:790-799.
- 46) Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM,

- Harrigan SM, et al.** Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:146-154.
- 47) **Greene T.** The Kraepelinian dichotomy: the twin pillars crumbling? *Hist Psychiatry* 2007;18:361-379.
 - 48) **Wyatt RJ, Alexander RC, Egan MF, Kirch DG.** Schizophrenia, just the facts. What do we know, how well do we know it? *Schizophr Res* 1988;1:3-18.
 - 49) **Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS.** Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 2009;110:1-23.
 - 50) **Robins E, Guze SB.** Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-987.
 - 51) **Haahr U, Friis S, Larsen TK, Melle I, Johannessen JO, Opjordsmoen S, et al.** First-episode psychosis: diagnostic stability over one and two years. *Psychopathology* 2008;41:322-329.
 - 52) **Jakobsen KD, Frederiksen JN, Parnas J, Werge T.** Diagnostic agreement of schizophrenia spectrum disorders among chronic patients with functional psychoses. *Psychopathology* 2006;39:269-276.
 - 53) **Ruhrmann S, Bechdolf A, Kühn KU, Wagner M, Schultze-Lutter F, Janssen B, et al.** Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2007;51:s88-s95.
 - 54) A decade for psychiatric disorders. *Nature* 2010;463:9.